Pharmakologische Untersuchungen über das Phenyltrional

(1, 1, 1, Phenyl-Diäthylsulfon-Propan)

Ein Beitrag zur Frage der Bedeutung des Phenylradikals in Schlafmittelmolekülen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen medizinischen Fakultät der Georg August-Universität zu Göttingen

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Willy Siepmann
aus Gelsenkirchen.

Göttingen 1920.
Druck der Dieterichschen Univ.-Buchdruckerei
(W. Fr. Kaestner).

Der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
vorgelegt am 27. Nov. 1919.

Referent: Prof. Dr. Loewe.

Korreferent: Prof. Dr. Heubner.

Die Drucklegung ist seitens der Fakultät genehmigt.

Die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung sind niemals so unmittelbare, wie das durch dieses Schlagwort und durch seine vielfache oberflächliche Anwendung vorgetäuscht wird. Dafür liefern die Wirkungen der sogenannten „Narkotika der Fettreihe“ ein besonders eindringliches Beispiel. Die „Alkoholnarkose“, wie H. H. Meyer (1, 2, 3) deren pharmakologische Wirkung bezeichnet hat, ist in pharmakologischer Richtung ganz besonders eingehend durchgearbeitet, und zwar nicht nur in der beschreibenden Weise, welche die Angriffspunkte der pharmakologischen Wirkungsgruppe, ihren sinnfälligen Wirkungsmodus und die Reihenfolge der Empfindlichkeiten der einzelnen Organgebiete behandelt, sondern auch im Hinblick auf den feineren Wirkungsmechanismus. Alle diese Forschungen schienen nun zunächst tatsächlich der Auffassung recht zu geben, daß das Wirkungsbild der „Alkoholnarkose“ der grundsätzliche pharmakologische Effekt aller Körper der Fettreihe sei, wofern sie nur bestimmten technischen Anforderungen genügten, oder noch einfacher, wofern sie nicht mit weiteren, die grundsätzliche narkotische Wirkungsfähigkeit beeinträchtigenden Eigenschaften behaftet waren. Allmählich erwies sich aber doch die Beschränkung auf die Gruppe der aliphatischen Körper

als unzutreffend und gleichzeitig die grundsätzliche Zuteilung der narkotischen Wirksamkeit an alle aliphatischen Körper als eine für die Praxis viel zu umfangreiche Aussage. Im Rahmen der Betrachtungsweise, welche Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung zu knüpfen sucht, hat man daher innerhalb der aliphatischen Reihe engere Abgrenzungen versucht. Man bemühte sich um eine schärfere Formulierung, indem man dem Gehalt der aliphatischen Körper an Chlor, an Aethylradikalen und an Karbonylresten einen wesentlichen Anteil an der narkotischen Wirkung zuschrieb [Fraenkel (4)]. Auch dieser Versuch, der Betrachtungsweise: Konstitution—Wirkung schärfere Brauchbarkeit zu verleihen, kann als unbefriedigend bezeichnet werden, denn auf der einen Seite ist ja vielfach die Bromsubstitution der Chlorgruppe der Schlafmittel gleichwertig (ganz allgemein dem Halogengehalt Bedeutung beizumessen, verbietet hinwiederum der häufig geringe Einfluß der Jodsubstitution), auf der anderen Seite kommt der Propyl-, ja manchmal bereits der Methylgruppe eine kaum geringere Bedeutung zu als dem Aethylrest, und schließlich ist der Einfluß des Karbonylradikals ein so unsicherer, daß es übereilt erscheinen muß, in karbonylhaltigen Schlafmitteln gerade diese Gruppe als Träger der Wirksamkeit anzuschuldigen.

Zugleich finden sich Substanzen, welche, ohne der aliphatischen Reihe anzugehören, aber gleichzeitig auch ohne eine der drei obigen als besonders wirksam postulierten Gruppen aufzuweisen, allen Anforderungen an ein „Alkoholnarkotikum“ in ihrer pharmakologischen Wirkung genügen. Als Beispiel dafür kann das Stick-

oxydul angeführt werden. Das deutet also darauf hin, daß auch andere Körper, als bloß Angehörige der aliphatischen Reihe, die Wirkungen eines Narkotikums besitzen können. Umgekehrt trägt nun aber die aromatische Reihe in großen Zügen gleichfalls ihr besonderes pharmakologisches Wirkungskennzeichen. Die „Phenolwirkung", von der aliphatischen Narkosewirkung insbesondere durch die abweichende Empfindlichkeitsreihe der Angriffspunkte im Zentralnervensystem sowie durch die längere Nachhaltigkeit scharf unterschieden, bildet in der Tat ein — man kann in Analogie mit dem oben von der aliphatischen Reihe erwähnten wohl ebenfalls sagen: prinzipielles — Kennzeichen einer großen Reihe von Körpern, welche an mehr oder weniger hervorragender Stelle des Moleküls den Phenolkern tragen.

So galt es lange Zeit als feststehend, daß die Einführung des Phenolkerns in aliphatische Körper deren Befähigung zum Narkotikum verringere und ihnen die für alle praktischen Indikationen des Narkotikums zunächst unerwünschte Phenolwirkung aufpräge. Diese Anschauung hat in den letzten Jahrzehnten zunehmend Abänderungen erfahren müssen. Wir verfügen heute über eine ganze Reihe von Stoffen, welche trotz des Vorhandenseins von Phenylradikalen unter die Schlafmittel gerechnet werden müssen. Eine genauere Betrachtung dieser phenolhaltigen Schlafmittel ist nun besonders lehrreich für die Frage des Zusammenhangs zwischen Konstitution und Wirkung. Eine Reihe von Beispielen hierhergehöriger Körper soll dies im folgenden dartun, und sie soll schließlich ergänzt werden durch das pharmakologische Prüfungsergebnis einer neuen,

in diese Reihe phenolhaltiger Schlafmittel gehörigen Substanz.

Wenn man unter dem Gesichtswinkel der Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung an dieses Übergangsgebiet zwischen aliphatischen und aromatischen Körpern herantritt, so muß man allerdings zwei Punkte vorwegnehmen, welche die Frage, inwieweit der Eintritt eines aromatischen Restes in ein Schlafmittelmolekül dessen Wirkung beeinflußt, unnötig verwickeln könnten.

Der eine dieser Punkte wird vielleicht am schärfsten gekennzeichnet, wenn man daran erinnert, daß in vielen Kreisen die abgeschwächte Phenolwirkung mit der Wirkung eines Schlafmittels verwechselt wird. Bei recht vielen Laien, aber auch beim oberflächlich urteilenden ärztlichen Praktiker findet man z. B. das Aspirin bei manchen Indikationen der Schlaflosigkeit in Verwendung. Es ist klar, daß es sich bei der Acetylsalizylsäure nicht etwa um die Kombination von Schlafmittel- und Phenolwirkung in einem Molekül handelt. Höhere Dosen der Acetylsalizylsäure kennzeichnen diese eindeutig als einen Träger der Phenolwirkung. Sie ist also nur ein Beispiel dafür, daß niedere Gaben solcher Träger der Phenolwirkung ihren pharmakologischen Einfluß einer leichten zentralen Lähmung auch einmal im Sinne der Abstumpfung eines erregten Zentralnervensystems gegen diejenigen Einflüsse geltend machen können, die das Einschlafen verhindern oder eine leichte nervöse Schlaflosigkeit begünstigen. Das ist in dem Augenblick von einer besonderen Wichtigkeit, wo nun in dem Molekül eines in diesem Sinne wirkenden Phenolträgers diejenigen

Gruppen auftauchen, die nach der oben gekennzeichneten Betrachtungsweise für das Zustandekommen der narkotischen Wirkung aliphatischer Körper besondere Bedeutung haben sollen. Dahin gehört z. B. das Phenetidin, in welchem ein oberflächlicher und von der Symbolik der chemisch-konstitutiven Betrachtungsweise besonders stark beeinflußter Beschauer womöglich eine Addition, ein mit den unbewiesenen Hypothesen des „Bürgischen Gesetzes“ besonders leichtfertig umgehender Beurteiler vielleicht gar eine „Potenzierung“ der narkotischen Aethylwirkung und der antineuralgischen Anilin- bezw. Phenolwirkung suchen könnte. Es genügt, hervorzuheben, daß die Phenitidin- oder Phenacetinwirkung einen kaum stärkeren narkotischen Einschlag aufweist als die oben erwähnte des Aspirins, um darzutun, zu wie voreiligen Schlüssen eine derartige Symbolik führen kann. Mit anderen Worten: Besteht die Kombination des zu prüfenden Moleküls nur aus einem Phenolrest und einem solchen Rest der aliphatischen Reihe, der an sich noch keine ausreichende narkotische Wirkung aufweist, so muß man mit der Annahme einer solchen additiven Wirksamkeit im Sinne der Kombination von Phenolwirkung und Narkotikumwirkung so lange zurückhalten, als nicht erwiesen ist, daß die narkotische Wirkung dieses kombinierten Moleküls wesentlich über diejenige etwa des Aspirins hinausgeht.

Zu diesem ersten Punkt, d. h. also der irrtümlichen Auslegung einer schwachen Phenolwirkung im Sinne eines narkotischen Effektes, tritt noch ein zweiter Punkt: In manchen Fällen begünstigt in der Tat die einfache Zumischung eines Phenolkörpers, also z. B. eines der bekannten Antipyretika, zu einem einfachen

Schlafmittel der aliphatischen Reihe dessen Schlafwirkung. Derartige Verhältnisse liegen z. B. der unter dem Namen Veronacetin bekannten Mischung sowie ähnlichen Kombinationen zugrunde, die u. a. von Noorden (5, 6, s. auch 7, 8, 9, 10) angegeben hat, und die zum Teil auch im hiesigen Institut (6) geprüft worden sind. Selbstverständlich braucht es sich auch in diesen Fällen keineswegs um eine besondere „Potenzierung" zu handeln. Es genügt wohl häufig die Addierung einer aliphatisch-narkotischen Komponente, die eben an sich schon stärker wirksam ist, als Essigsäure- oder Aethylrest, mit einer angemessenen Dosis von Antineuralgicum. Diese Wirkungsbegünstigung im einfachen Gemisch ist besonders dann in Rücksicht zu ziehen, wenn die aliphatische und die phenolische Komponente nicht mehr in einfacher Mischung, sondern in einem Molekül vereinigt vorliegen, aber in so lockerer Bindung, daß das Molekül im Organismus schnell aufgespalten wird.

Der Umstand also, daß dem Phenolradikal allein bereits Lähmungswirkungen zukommen, die narkotische Effekte vortäuschen, und der zweite Umstand, daß das lockere Hinzumischen einer phenylhaltigen Komponente die narkotische Wirkung eines aliphatischen Stoffes bereits begünstigen kann, ohne daß eine chemische Bindung beider, also die Wirkung des kombinierten Moleküls, vorzuliegen braucht, erschweren die Beantwortung unserer Fragestellung in vielen Fällen.

Vielleicht die allerwichtigsten phenolhaltigen Schlafmittel sind bereits vor mehr als zwei Dezennien von

Nebelthau (11) näher studiert und bereits vor ihm von Diehl (12), gleichfalls im Hans Meyerschen Institut in Marburg, aufgedeckt worden. Es handelt sich um die aromatischen Säureamide, die in der Tat, ohne daß eine aliphatische Komponente im Molekül enthalten ist, eine, wie Nebelthau ausdrücklich hervorhebt, „rein“ narkotische Wirkung entfalten. Hierhin gehören Benzamid, Salicylamid und eine große Reihe anderer aromatischer Säureamide, welche in Gaben von ungefähr 1 gr pro kg an Hunden, Katzen, Meerschweinchen und Kaninchen genau die gleichen Wirkungen wie ein aliphatisches Schlafmittel hervorrufen. Nur ganz nebensächliche Züge des Wirkungsbildes deuten zuweilen darauf hin, daß es sich um phenolhaltige Körper handelt. Bereits Nebelthau hat eine Reihe anderer phenolhaltiger Körper in Vergleich gezogen und, was für unsere Betrachtung besonders wichtig ist, z. B. Phenyl- und Benzoylharnstoff im Gegensatz zu diesen Säureamiden als unwirksam befunden. Wenn man jene Körper zur Stütze der Hypothese heranziehen will, daß der Karbonylrest Träger narkotischer Wirkung ist, ja auch wenn man die engere Hypothese stützen will, daß der Karbonylrest in der Gruppierung eines Säureamides besondere Eignung zur narkotischen Wirkung besitzt, so darf man dabei doch nicht außer acht lassen, daß sowohl Nebelthau selbst als auch spätere Untersucher manches beigebracht haben, was gegen die Verallgemeinerung dieser Auffassung spricht. So hat sich auf der einen Seite ergeben, daß aliphatische Säureamide, wie z. B. das Acetamid oder Propionylamid, noch nicht schlaferzeugend sind, auf der anderen Seite wirksame Säureamide ihre Schlafwirkung sofort ver-

lieren, sobald eines oder gar beide Wasserstoffatome der Amidogruppe eine Substitution erfahren.

Haben wir es hier mit phenolhaltigen Schlafmitteln zu tun, die überhaupt keinen Rest der aliphatischen Reihe zu enthalten brauchen, so finden wir ungefähr zur gleichen Zeit in den Chloralacetophenonen Substanzen beschrieben, in welchen in der Tat eine aliphatische und eine Phenolkomponente zu einem Molekül vereinigt sind. Da ist es nun besonders lehrreich, daß das Chloralacetophenon selbst:

$$C\,Cl_3 . CHOH . CH_2 . CO . C_6 H_5$$

nicht die geringste narkotische Wirkung besitzt; obwohl doch hier sowohl der Chloralhydratrest als auch die Karbonylgruppe vertreten sind, und obwohl z. B. auch das Acetophenon allein schon merkliche narkotische Wirkung besitzt, vermögen selbst fünffach größere Dosen dieses Stoffes, als sie von Chloralhydrat benötigt werden, am Kaninchen keine Schlafwirkung zu entfalten. Am Hunde sind allerdings sehr hohe Dosen von einer ganz schwach narkotischen Wirkung, die in der Tat keine Züge der Phenolwirkung aufweist. Zur Bewertung dieses Befundes kann freilich angeführt werden, daß auch das entsprechende aliphatische Kondensationsprodukt Chloralaceton keine typische Narkose, sondern nur eine „diffuse“ Lähmung bewirkt.

Besonders interessant sind nun die Phenoximderivate des Chloralacetophenons. Das Phenoxim

$$CH_3 . C = (NO . CHOH . CCl_3) . C_6 H_5$$

ist im Gegensatz zu dem Phenoxim

$$C\,Cl_3\,CHOH . CH_2 . C = NOH . C_6 H_5$$

von kräftiger narkotischer Wirkung. Es erzeugt schon

in kleinerer Dosis als Chloralhydrat Narkose, während das zweite Phenoxim zwar giftig, aber nicht hypnotisch ist. Also auch hier ist die Vereinigung der Chloralhydratkomponente mit einem Phenolradikal in einem festen Molekül unwirksam, während in der lockeren Kristallisationsverbindung des ersten Phenoxims, das bereits in der Kälte aus der Mischung der beiden Komponenten entsteht, das leicht abspaltbare Chloralhydrat seine volle Wirkung behält, ja sogar eine leichte Verstärkung durch das daneben, gewissermaßen nur zugemischt mit verabreichte Phenolderivat erfährt.

Ganz analoge Verhältnisse weist auch schon das noch länger bekannte Hypnal auf. Es ist gleichfalls, wie das erste der beiden erwähnten Phenoxime, eine lose Kristallisationsverbindung von Antipyrin und Chloralhydrat, also etwa wie ein Veronal-Phenacetin- oder -Antipyringemisch zu bewerten. Dem entspricht seine gute narkotische Wirkung, während gerade die feste Bindung beider Komponenten, wie sie im Dehydrochloralantipyrin studiert worden ist, sich, ganz analog dem Chloralacetophenon, durch Unwirksamkeit auszeichnet.

Bei solchen lockeren Verbindungen hängt es also einfach von dem Dosierungsverhältnis der beiden Komponenten ab, inwieweit die Phenolwirkung oder die Wirkung der aliphatischen Komponente in den Vordergrund tritt. Den bisherigen hierher gehörigen Beispielen eines Überwiegens der Narkotikumdosis und damit -wirkung wäre etwa noch das p-Acetaminophenoxyacetamidchloral anzureihen, das als lockere Verbindung eines Antipyretikum- und eines Schlafmittelradikals die narkotische Wirkung hervortreten

und durch die verhältnismäßig niedrige Antipyretikumdosis höchstens etwas verstärkt werden läßt. Umgekehrt liegt der Fall bei dem Trigemin, in welchem von den Effekten beider Komponenten der Additionsverbindung Butylchloralhydratpyramidon die Schlafmittelwirkung des Butylchloralhydrats nur unbedeutend vorhanden ist; verständlicherweise, denn es entspricht dem geringen Wirkungsgrad dieses schwachen Narkotikums und seinem Anteil im Trigemin, daß die Pyramidonwirkung bedeutend überwiegt. Wir kennen nun auch eine Reihe festerer Verbindungen zwischen aliphatischen Komponenten und Antipyretikumradikalen. Hier seien neben dem bereits genannten unwirksamen Dehydrochloralantipyrin zwei Beispiele erwähnt, nämlich der Bromisovaleryl-Salizylsäure-p-Aminophenolester und das Bromisovaleryl-p-Acetphenetidin, das Phenoval. Beide gehören, da die Bromisovalerylkomponente allein keine ausgeprägtere narkotische Wirkung entfaltet, und da die Bedeutung des in beiden enthaltenen Säureamids durch die Substitution des Amidowasserstoffs merklich verringert wird (vergl. S. 9), zu denjenigen phenolhaltigen Schlafmitteln, deren narkotische Wirkung entsprechend dem oben vom Aspirin und Phenacetin Gesagten mit der größten Skepsis aufgenommen werden muß. Auf jeden Fall kann keine Rede davon sein, daß hier, wie das von voreiligen Beurteilern häufig geschehen ist, von vornherein eine „Potenzierung“ narkotischer und antipyretisch-antineuralgischer Effekte angenommen werden kann. Man wird zunächst daran denken, daß es sich um die Wirkung eines nur unwesentlich modifizierten Antineuralgikums handelt, und wenn auf der einen Seite einwandfreei

und brauchbare antineuralgische und antirheumatische Wirkungen dieser Mittel in der Literatur beschrieben sind, auf der anderen Seite eine sedative und „sanft einschläfernde“ Wirkung erwähnt wird, oder gar hervorgehoben wird, daß ein solches Mittel (13—19) einen schlaffähigen Zustand erzeugt, ohne zu lähmen, also hervorgehoben wird, daß die narkotische Wirkung nicht merklich über den schwachen Grad der schlafbegünstigenden Aspirinwirkung hinausgeht, so wird man sich, ehe nicht ausführliche experimentelle Belege eine stärkere Schlafwirkung dartun, starke Zurückhaltung auferlegen in der Einreihung dieser Mittel unter die phenolhaltigen Schlafmittel.

Ebensowenig wie die Einführung der Karbonylgruppe mit oder ohne einen aliphatischen Schlafmittelrest in einen aromatischen Körper ist auch die Einführung noch so vieler Aethylgruppen in ein Phenolderivat ohne weiteres von narkotischer Wirkung oder auch nur von einer Kombination von narkotischer und Phenolwirkung begleitet. Ein Beispiel hierfür sind die äthylierten Phloroglucine Fraenkels (20), die selbst in Gestalt des Hexaäthylphloroglucins keine Spur von Schlafmittelwirkung aufweisen. Wie kompliziert die Möglichkeit einer Voraussage bei solchen Kombinationen ist, zeigen z. B. die Verhältnisse, welche bei der Einführung des Phenylmethyl-(Benzyl-)restes in Schlafmittelradikale zustande kommt. In dieser Form erweist sich der Phenolkern sogar in solchen Kombinationen als ungünstig für die narkotische Wirkung, in welchen die Einführung des Phenylrestes in der Tat zu brauchbaren „phenolhaltigen Schlafmitteln“ führt. Diese Feststellung von der Unwirksamkeit oder genauer Nach-

teiligkeit der Benzyl- und sogar der Dibenzylsubstitution sind für die Barbitursäure, das Acetamid und das Diäthylsulfinmethan gemacht. Weder der Dibenzylmalonylharnstoff (Fraenkel)[1]) noch das Benzylacetamid [Impens (21)] noch auch das Acetophenon- oder Benzophenon-Diäthylsulfon [Fromme 22), Posener (23, 24)] sind von merklicher narkotischer Wirkung. Und doch sind die analogen Phenylderivate zum Teil die bemerkenswertesten Beispiele dafür, daß man in der Tat durch die Einführung des Phenylrestes in gewisse Schlafmittelradikale zu einer Verstärkung der „alkoholnarkotischen" Wirkung ohne Überwiegen der Phenolwirkung gelangen kann. Diese Verhältnisse hat zum Beispiel Impens für das Acetamid studiert und gefunden, daß, während die narkotische Wirkung der einfachen Fettsäureamide erst beim Isovalerylamid beginnt, Phenyl neben Methyl, Aethyl und Propyl bezw. Dimethyl- und Diäthyl zu gut narkotischen Acetamiden führt, während z. B. Diphenyl wieder zu einem wesentlich unwirksameren Körper führt. Ähnliche Verhältnisse finden sich bei den Barbitursäuren, bei denen bekanntlich das Phenyläthylderivat zu dem wirksamsten narkotischen Körper führt. Das Luminal darf in der Tat als Schlafmittel bezeichnet werden. Seine Wirkungsstärke ist wesentlich höher als diejenige des Diäthylderivats. Und wenn, was häufig nicht genügend hervorgehoben wird und in der experimentellen Erstveröffentlichung von Impens (21) sehr stark übergangen worden ist, die narkotische Wirkung deutliche Züge der Phenolwirkung

1) Arzneimittelsynthese, 3. Aufl., S. 477.

in Gestalt einer besonders starken motorischen Beeinträchtigung und besonders langer Nachwirkungen — gleichfalls nicht im Bereich des Bewußtseins, sondern in der motorischen Sphäre — aufweist[1]), so ist dies für unsere Fragestellung von besonderer Wichtigkeit als Beleg dafür, daß in der Tat eine additive Kombination von alkoholnarkotischer und Phenolwirkung innerhalb des gleichen Moleküls stattfinden kann. Ein so gutes Beispiel für eine derartige Kombination findet sich sonst bisher wohl nur noch in Gestalt des der Phenyläthylbarbitursäure entsprechenden Hydantoins. Die Wirkung des Nirvanols (26), die man in allen Punkten sowohl hinsichtlich der narkotischen „Hauptwirkung" als auch hinsichtlich der phenolischen „Nebenwirkungen" derjenigen des Luminals gleichsetzen kann, ist nur insofern von einer besonderen Bedeutung, als in der Reihe der Hydantoine das Phenyläthylderivat offenbar überhaupt das erste narkotisch brauchbare Substitutionsprodukt darstellt. Alle bisher studierten Dialkylsubstitutionsprodukte sind auch schon in der rein narkotischen Wirkung weniger ausgeprägt als das Phenyläthylhydantoin.

Nach allen diesen Ergebnissen mit den bisherigen synthetischen Phenolsubstitutionsprodukten aliphalischer Narkotika war es nicht ohne Belang, die oben erörterte Frage nach der Bedeutung der Einführung des Phenolkerns in Schlafmittelmoleküle auch für die Reihe der Diäthylsulfonmethane aufzuwerfen. Wie bereits oben erwähnt, ist für alle bisher bekannten Phenylsubstitutionsprodukte dieser Reihe die Antwort negativ aus-

1) Vergl. z. B. W. Heubner (25).

gefallen[1]). Sowohl das Phenylmethyl- wie das Diphenylderivat sind nach den bisherigen Literaturangaben narkotisch unwirksam. Aber die bei den Hydantoinen und Barbitursäuren aufgedeckten Verhältnisse lassen ja daran denken, daß dem Phenyläthylderivat besondere Bedeutung im Sinne des phenolhaltigen Narkotikums zukommt. Gerade dieses Derivat der Reihe ist nun aber bisher noch nicht bekannt gewesen. Ich habe mich daher gerne der Aufgabe unterzogen, diese dritte Substanz in der Reihe der phenolhaltigen Stoffe der Sulfonalgruppe, die in der folgenden Übersicht in ihrer Stellung zu den bisher bekannten Gruppengenossen gekennzeichnet werden soll, einer pharmakologischen Prüfung zu unterwerfen:

$CH_3 . (SO_2 C_2 H_5) C . CH_3$ = 1, 1, 1-Methyl-diäthylsulfonäthan (Sulfonal)

$C_2 H_5 . (SO_2 . C_2 H_5) C . CH_3$ = 1, 1, 1-Aethyl-diäthylsulfonäthan (Trional)

$C_2 H_5 . (SO_2 . C_2 H_5) C . C_2 H_5$ = 1, 1, 1-Aethyl-diäthylsulfonpropan (Tetronal)

$C_6 H_5 . (SO_2 . C_2 H_5) C . CH_3$ = 1, 1, 1-Phenyl-diäthylsulfonäthan (Acetophenondisulfon)

$C_6 H_5 . (SO_2 . C_2 H_5) C . C_2 H_5$ = 1, 1, 1-Phenyl-diäthylsulfonpropan (Substanz Nr. 258)

$C_6 H_5 . (SO_2 . C_2 H_5) C . C_6 H_5$ = 1, 1, 1-Phenyl-diäthylsulfon-Toluol (Benzophenondisulfon).

Die erste Prüfung neuer Narkotika pflegt an niederen Tieren vorgenommen zu werden. Bevorzugt sind dabei kleine Wassertiere, welche die Möglichkeit bieten, sie

1) Vgl. Fraenkel, Arzneimittelsynthese, 3. Aufl., S. 486.

durch Einbringung in narkotische Lösungen bequem mit einer bestimmten Narkotikumkonzentration ins Gleichgewicht zu setzen und darin zu erhalten. Ich halte es für möglich, daß diese Art des Vorgehens, so empfehlenswert sie auch für eine erste grobe Orientierung sein mag, doch zu einer gewissen Oberflächlichkeit in der Anwendung des Begriffs Narkose beigetragen hat. Denn was an Kaulquappen, kleinen Weißfischen und ähnlichen Tieren, ebenso wie an wirbellosen Wassertieren und Einzellern unter solchen Bedingungen festgestellt werden kann, ist vor allem eine Lähmungswirkung, die ja nicht einfach mit einer narkotischen Wirkung gleichgestellt werden darf. Für meine Zwecke wäre ein derartiges Vorgehen ganz besonders unangebracht gewesen, denn die Hauptfrage war ja für mich nicht so sehr, ob überhaupt eine Lähmungswirkung zustande kommt, sondern ob die Wirkung die Kennzeichen einer alkoholnarkotischen oder die einer Phenollähmung trägt. Aus diesem Grunde habe ich nur Säugetiere als Versuchsobjekte gewählt. In einer ersten Gruppe von Versuchen suchte ich mich durch die sorgfältige Beobachtung peroral behandelter Tiere über die Einzelheiten des klinischen Wirkungsbildes zu unterrichten. In einer zweiten Versuchsreihe griff ich eines der Kennzeichen einer ausgeprägten Phenolwirkung, die Beeinflussung der Körpertemperatur, heraus und untersuchte an künstlich fiebernden Tieren den antipyretischen Wirkungsgrad der Substanz.

Für die erste Gruppe von Versuchen wählte ich sowohl Kaninchen wie auch Katzen, die Antipyrese-Versuche wurden an Kaninchen durchgeführt. Zur Fiebererzeugung bediente ich mich einer Aufschwem-

mung abgetöteter Typhusbazillen, welche bereits vielfach im hiesigen Institut Benutzung gefunden hatte.

Das in Wasser unlösliche Präparat wurde fein gepulvert, anfangs in Wasser, bei einem Versuche auch in Oel, später stets in Gummi arabicum aufgeschwemmt und mit der Schlundsonde verfüttert.

Das Verhalten der Kaninchen und Katzen nach peroraler Verabreichung wechselnder Dosen des Phenyltrionals geht aus den folgenden Versuchsprotokollen hervor.

Wirkung am Kaninchen.

Versuch 1.

Gewicht des Tieres 900 g.
6,05 Uhr 0,09 g = 0,1 g pro kg per os.
6,20 „ normal umherlaufend.
8,00 „ lebhaft, sonst o. B.
Auch später dauernd o. B.

Versuch 2.

Gewicht des Tieres 820 g.
6,15 Uhr 0,12 g = 0,15 g pro kg per os. Putzt sich nach wenigen Minuten und läuft mit gespitzten Ohren schnuppernd umher.
6,30 „ o. B.
8,00 „ lebhaft, sonst o. B.

Versuch 3.

Gewicht des Tieres 820 g.
6,20 Uhr 0,16 g = 0,2 g pro kg per os.
6,25 „ lebhaft, o. B.
6,30 „ frißt, lebhaft.
Auch später o. B.

Versuch 4.

Gewicht des Tieres 900 g.

6,05 Uhr 0,27 g = 0,3 g pro kg per os. Nach einigen Minuten leicht erregte Atmung.

6,25 „ lebhaft umherlaufend.

6,50 „ nicht hypnotisierbar.

Später stets o. B.

Versuch 5.

Gewicht des Tieres 820 g.

6,10 Uhr 0,33 g = 0,4 g pro kg per os. Erregte Atmung, nach wenigen Minuten normal; läuft umher.

6,25 „ nicht hypnotisierbar.

6,50 „ o. B., nicht hypnotisierbar.

Später stets o. B.

Versuch 6.

Gewicht des Tieres 820 g.

6,15 Uhr 0,33 g = 0,4 g pro kg (in Oel) per os. Nach der Fütterung schlapp, Vorderbeine seitlich abgleitend, dann einige Sprungkrämpfe, wildes Umherlaufen, danach schlapp.

6,25 „ normal umherlaufend.

6,30 „ lebhaft umherschnuppernd.

6,50 „ nicht hypnotisierbar.

Später stets o. B.

Versuch 7.

Gewicht des Tieres 900 g.

5,30 Uhr 0,9 g = 1 g pro kg per os.

5,45 „ lebhaft umherlaufend.

6,00 „ lebhaft, sonst o. B., auch später o. B.

Versuch 8.

Gewicht des Tieres 820 g.

5,35 Uhr 1,64 g = 2 g pro kg per os.

5,45 „ nicht hypnotisierbar; Extremitäten leicht abgleitend.

5,50 „ bewegt sich spontan, scheint beim Laufen zu taumeln.

5,52 „ bleibt sitzen, wohin es gesetzt wird; macht einen schläfrigen Eindruck; hebt von Zeit zu Zeit den sinkenden Kopf; hypnotisierbar.

5,55 „ gut hypnotisierbar; erhebt sich nicht mehr spontan aus der Seitenlage, bleibt aber in aktiver Haltung; reagiert auf Druckreize und Geräusche.

6,00 „ Kopf sinkt immer tiefer; noch in aktiver Haltung; Cornealreflex +.

6,10 „ Kopf sinkt auf die Seite, wird nicht mehr aufrecht getragen.

7,00 „ hat sich nicht mehr aus der Seitenlage erhoben, Cornealreflex +.

Am folgenden Morgen: auf der Seite liegend, kurze krampfhafte Atmung; Lidreflexe sehr schwach; im gleichen Zustand bis abends.

7,00 Uhr exitus.

Sektion: Darmgefässe stark injiziert, Splanchnikusgebiet gestaut. Bauchhöhle feucht, keine freie Flüssigkeit, Blase gefüllt.

Lunge: stark hämorrhagisch, besonders der rechte Unterlappen.

Niere: o. B.

Herz: mit geronnenem Blut gefüllt.

Versuch 9.

Gewicht des Tieres 820 g.

7,00 Uhr 2,05 g = 2,5 g pro kg per os.

7,05 „ in aktiver Haltung, schläfrig, Vorderbeine ausgerutscht; schlecht hypnotisierbar.

7,15 „ Kopf sinkt auf die Pfoten.

Am anderen Morgen:

6,00 Uhr in Seitenlage, Atmung schwach und selten.

9,00 „ tot aufgefunden.

Sektion: Blase prall gefüllt, desgl. Ureteren. In der Bauchhöhle reichlich stark gelblich gefärbte Flüssigkeit.

Magen: stark gefüllt.

Splanchnikusgebiet stark gestaut, Darmgefässe kräftig injiziert, Subperitonealgefässe des Dünndarms prall gefüllt und fast extravasiert aussehend.

Niere: Gefäßzone deutlich dunkelblau hervortretend.

Herz: stark gefüllt.

Lunge: leicht hyperämisch.

Thymus: groß und blutreich.

Wirkung an der Katze.

Versuch 10.

Gewicht des Tieres 2320 g.

5,45 Uhr 0,23 g = 0,1 g pro kg per os.

5,55 „ macht einen leicht erregten Eindruck; gesteigerte Aufmerksamkeit?

6,12 „ beginnt zu halluzinieren? sieht ängstlich nach oben, nicht mehr ganz sicher auf den Beinen.

6,30 „ springt sehr ungeschickt auf einen Stuhl, bleibt dann ruhig auf einem Platz sitzen im Gegensatz zum früheren unruhigen Umherlaufen.

6,40 Uhr vorher zutraulich, läuft jetzt ängstlich davon.
8,30 „ o. B.
9,30 „ o. B.

Am folgenden Tage:

10,00 Uhr etwas taumelig; frißt; Stuhl von normaler Form.
5,00 „ noch unsicher auf den Beinen, macht einen etwas benommenen Eindruck, frißt wenig und ungeschickt.
9,30 „ frißt.

Am nächsten Tage: Immer noch unsicherer Gang, trinkt und frißt reichlich.

Versuch 11.

Gewicht des Tieres 2100 g.

8,30 Uhr 0,315 g = 0,15 g pro kg per os. Sitzt nach der Fütterung ruhig in hockender Stellung da.
9,30 „ hat bisher in derselben Stellung ruhig dagesessen.
9,40 „ geht im Zimmer umher; sehr aufmerksam.
10,00 „ weicht bei Annäherung ängstlich aus, kratzt oft an den Türen.
10,15 „ springt mehrere Male aufs Fensterbrett, halluziniert, sehr erregt.
11,00 „ geht dauernd unruhig umher, kratzt oft an den Türen.
11,30 „ springt noch mehrere Male aufs Fensterbrett, halluziniert, ist ängstlich erregt.
2,15 „ Gang unbeholfen, taumelnd, fällt öfter auf die Seite, besonders bei plötzlichen Bewegungen.
2,30 „ schwankt beim Gehen stark; der Gang ist zeitweise mühsam, als wenn die Beine den

Dienst versagten. Fällt auf die Seite, richtet sich aber wieder auf.

3,05 Uhr wandert ständig im Zimmer umher; Gang stark taumelnd, sehr unbeholfen, kreuzt die Vorderbeine beim Gehen, fällt öfter auf die Seite, richtet sich aber stets gleich wieder auf und geht weiter umher; ist ängstlich und erregt. Pupillen erweitert. Halluziniert.

4,00 „ ist oft auf die Seite gefallen, richtet sich aber stets gleich wieder auf und wandert weiter umher. Bricht öfter mit den Hinterbeinen zusammen. Der Gang ist äußerst unbeholfen, stark taumelnd. Halluziniert.

5,00 „ dauernd in Bewegung; Gang äußerst unbeholfen, stark taumelnd; fällt oft auf die Seite, knickt häufig mit den Hinterbeinen ein. Aufgeregt, halluziniert stark.

7,50 „ sehr erregt; geht mit stark taumelndem Gang ständig umher, fällt dauernd von einer Seite auf die andere. Halluziniert. Frißt noch nicht.

Versuch 12.

Gewicht des Tieres 2320 g.

10,10 Uhr 0,35 g = 0,15 g pro kg per os. Das Tier hat kurz vor der Fütterung sehr viel getrunken und gefressen, sitzt nach der Fütterung ruhig da.

10,18 „ geht einmal langsam im Zimmer umher, sitzt dann wieder ruhig da.

10,40 „ macht einen schläfrigen Eindruck, geht bei Annäherung aus dem Wege, Gang unsicher, etwas taumelnd. Reagiert nicht auf Anruf.

10,55 Uhr droht mehrere Male auf die Seite zu fallen, richtet sich aber stets wieder auf. Geht einige Meter weit, Gang unsicher, besonders die Hinterbeine versagen häufig den Dienst. Sitzt einen Augenblick, bewegt sich dann ein Stück kriechend weiter.

11,30 „ wandert unruhig im Zimmer umher, droht häufig auf die Seite zu fallen, richtet sich aber immer wieder auf; unterbricht seine Wanderungen öfter für kurze Zeit.

11,55 „ wandert ständig umher, Gang unbeholfen, stark taumelnd, vermeidet häufig nur mit Mühe das Umfallen, fällt dann mehrere Male auf eine Seite, richtet sich aber stets gleich wieder auf; wankt stark von einer Seite auf die andere, bricht häufig mit den Hinterbeinen zusammen.

12,08 „ erbricht reichlich bräunliche Flüssigkeit mit geronnener Milch und Brotstücken, sitzt danach ruhig da.

12,16 „ nimmt seine Wanderungen wieder auf, taumelt dabei stark; versucht vergebens die Pfoten zu lecken, schwankt dabei stark.

12,30 „ ist weiter stark taumelnd umhergewandert.

1,55 „ geht unruhig umher, der Gang ist noch unbeholfen, das Taumeln hat nachgelassen. Pupillen weit.

2,30 „ wandert ununterbrochen umher, der Gang ist lebhaft, noch unbeholfen, taumelt nur selten mehr. Versucht vergebens auf das Fensterbrett zu springen.

3,30 Uhr wandert dauernd umher; ab und zu taumelnd, besonders bei plötzlichen Bewegungen.

4,30 „ ständig in Bewegung; Gang unbeholfen, ab und zu leichtes Taumeln; fällt um, richtet sich aber gleich wieder auf und wandert weiter.

6,25 „ geht langsam und taumelnd umher, fällt bei unvorsichtigen Bewegungen auf die Seite.

7,45 „ nimmt eine hockende Stellung ein und sitzt so ruhig da.

7,50 „ fällt auf die Seite, bleibt so liegen. Kopf in aktiver Haltung; ist aufmerksam und reagiert auf akustische Reize.

8,05 „ nimmt eine hockende Stellung ein und bleibt in dieser Stellung bis 8,15 Uhr.

Versuch 13.

Gewicht des Tieres 740 g.

6,20 Uhr 0,18 g = 0,25 g pro kg per os.

6,30 „ scheint zu taumeln,

6,35 „ unsicher auf den Beinen, halluziniert, Pupillen maximal weit.

6,40 „ noch in aktiver Haltung.

7,00 „ fällt auf eine Seite, erhebt sich, fällt auf die andere Seite, erhebt sich wieder, tut ein paar Schritte vorwärts und bleibt in aufrechter Haltung; versucht Milch zu schlürfen, fällt dabei mehrmals auf die Seite.

7,10 „ fällt auf die Seite, kurzschlägige Krämpfe in den Hinterbeinen, Opisthotonus; erhebt sich wieder, versucht umherzulaufen, wobei sie dauernd umfällt.

7,17 Uhr ist umhergelaufen, bleibt jetzt unter kurzschlägigen Krämpfen auf der Seite liegen. Herzschlag beschleunigt, kräftig. Richtet sich bald auf, läuft taumelnd umher. Bei Berührung des Kopfes Opisthotonus.

7,35 „ fällt auf die Seite, die Glieder steifen sich; läßt Harn. Nach einigen Sekunden löst sich der Krampf, das Tier versucht zu laufen, kann sich aber nicht mehr aufrichten und bewegt sich in Seitenlage vorwärts; erregte Atmung.

7,50 „ bleibt in Seitenlage liegen, ruhig und tief atmend. Opisthotonus; kurzschlägige Krämpfe der Extremitäten.

Am folgenden Tage: liegt in tonischen, tetanusähnlichen Krämpfen, Gliederstarre gelöst. Pupillen weit, doch enger als gestern, gibt dann und wann klagende Laute von sich. Herzschlag erregt und kräftig, Atmung erregt.

Nach 2 Tagen morgens tot aufgefunden.

Sektion: Lungen: rechter Oberlappen überlagert, diffus sanguinolent-ödematös infiltriert, ganze rechte Lunge blaurot, vergrößert. Lungengewicht 10 g = 13,3 g pro kg.

Herz: ziemlich schlaff.

Blase: stark gefüllt, sehr hochstehend.

Därme: schwach rosa, Mesenterialgefässe prall gefüllt, ebenso die großen Abdominalvenen. Darmschleimhaut nirgends deutlich gerötet.

Nierengefässe: stark injiziert, Nierenzeichnung scharf.

Im Herzbeutel wenig klare Flüssigkeit. Im Herzen nur undeutlich speckhäutige Gerinsel.

Leber: ziemlich blaß.

Versuch 14.

Gewicht 2300 g.

6,30 Uhr 2,3 g = 1,0 g pro kg per os.

6,45 „ sitzt in hockender Stellung da, wankt hin und her.

6.47 „ fällt beim Versuch sich zu erheben auf die Seite.

6,49 „ streckt die Vorderbeine, legt den Kopf auf den Boden. Ganz weite Pupillen.

7,00 „ reagiert auf Geräusche, nicht auf Kneifen; Beine liegen gelähmt auf der Seite.

7,09 „ Atmung anscheinend normal, Herzschlag beschleunigt. Die Gliedmaßen fallen beim Aufheben gelähmt zurück, der Kopf wird nicht mehr erhoben. Die Extremitäten sind steif verkrampft. Lidreflex vorhanden.

7,30 „ Liegt unverändert ruhig da, Atmung ruhig und tief. Herzschlag etwas langsam. Pupillen weit.

Am nächsten Tage: Seitenlage wie gestern. Glieder nicht mehr steif, Einzelzuckungen der Vorderbeine. Cornealreflex fast verschwunden. Atmung selten und flach. Herzaktion langsam aber kräftig.

Am nächsten Tage: In derselben Stellung tot aufgefunden.

Sektion: Blase prall gefüllt; Nieren sehr blaß, Kapselgefässe stark injiziert, Rinde hellgelb, Gefäßzone und Mark dunkelviolett.

Därme violett, mit vielen Einschnürungen; Mesenterialgefässe stark injiziert; Stauung im Splanchnikusgebiet; Netz blutig verfärbt; Bauchhöhle feucht, aber keine Flüssigkeit.

Lungen nicht überlagernd, keine Hämorrhagien.
Aorta o. B.
Herz mäßig gefüllt, Blut nicht geronnen.
Milz auffallend groß.

Versuch 15.

Gewicht des Tieres 1350 g.

6,40 Uhr 3,7 g = 2 g pro kg per os.

6,45 „ Gang anscheinend schon taumelnd, springt aber noch umher.

6,50 „ nicht mehr sicher auf den Beinen, sitzt zusammengekrümmt.

6,53 „ halluziniert, taumelt, läuft aufgeregt umher; weite Pupillen.

7,00 „ versucht, sich zu erheben, fällt auf die Hinterbeine; halluziniert deutlich.

7,09 „ liegt auf der Seite, Kopf erhoben. Pupillen fast maximal weit, Herzschlag sehr beschleunigt.

7,15 „ reagiert noch auf Berührung; nach 2 Min. sinkt der Kopf auf die Pfoten, Extremitäten, seitlich von sich gestreckt, steif; gähnt, leckt häufig aus, dann und wann leichte Zuckungen; Opisthotonus.

7,30 „ liegt ruhig steif auf der Seite, reagiert auf Berührungsreize. Atmung langsam und tief. Zunge hängt heraus.

7,45 „ hat wenig Urin gelassen. Ist vollkommen steif. Reagiert ganz wenig auf Schmerzreize.

Am nächsten Tage:

6,00 Uhr liegt in der gestrigen Haltung auf der Seite Glieder nicht mehr steif, dann und wann Zucken der einzelnen Extremitäten. Corneal-

reflex sehr schwach. Atmung tief und sehr selten. Herzaktion langsam, aber kräftig. Läßt Harn im Laufe des Tages.

Am nächsten Morgen in unveränderter Stellung tot aufgefunden.

Sektion: Bei Eröffnung der Brusthöhle Lungen nicht überlagernd, im rechten Oberlappen ein kleiner hämorrhagischer Fleck.

Das große Netz blutig verfärbt, sehr feucht; Mesenterialgefäße stark injiziert, überhaupt Stauung im ganzen Splanchnikusgebiet.

Herz mäßig gefüllt mit nicht geronnenem Blut.

Aorta o. B.

Blase mäßig gefüllt.

Fieberversuche (Kaninchen).

Versuch 16.

Gewicht des Versuchstieres 940 g.

Temperatur vor der Fütterung zwischen 39 und 40 Grad.

11,00 Uhr 3 ccm Typhusbazillen-Emulsion subkutan.

1,00 „ 0,235 g = 0,25 g pro kg per os. Nach einer halben Stunde Abfall der Temperatur um 1 Grad, nach einer weiteren halben Stunde nochmals um ½ Grad, auf dieser Höhe 1½ Stunde, dann langsamer Anstieg, sieben Stunden nach der Fütterung Rückkehr zur Norm.

Das Tier zeigt keine Veränderung, frißt reichlich im Laufe des Tages; geht nach 4 Stunden interkurrent zu Grunde.

(Siehe oberste Kurve der Abb. auf S. 32.)

Versuch 17.

Gewicht des Versuchstieres 1000 g.
Temperatur vor dem Versuch zwischen 39,6 und 40,1 Grad.
1,00 Uhr 3 ccm Bazillenemulsion subkutan.
2,00 „ 0,5 g = 0,5 g pro kg per os. Nach einer halben Stunde Abfall der Temperatur um $^{8}/_{10}$ Grad, nach einer weiteren halben Stunde nochmals um $1^{1}/_{10}$ Grad, auf dieser Höhe bleibt die Temperatur $1^{1}/_{2}$ Stunde, dann langsamer Anstieg, um 5,30 Uhr 38,9 Grad, nochmals 0,5 g Substanz, nach einer halben Stunde wieder ein Abfall der Temperatur um 1 Grad, nach einer Stunde wieder langsamer Anstieg.
6,00 „ in Narkose, leicht hypnotisierbar, reagiert auf Kneifen.
8,00 „ liegt unbeweglich auf der Seite; Conrealreflex schwach auslösbar; reagiert auf Schmerzreize.
Am anderen Tage tot aufgefunden.

(Siehe zweitoberste Kurve der Abb. auf S. 32).

Kontrolltier zur gleichen Zeit mit 3 ccm Bazillenemulsion behandelt, zeigt einen dauernden Temperaturanstieg zur gleichen Zeit, wo die des Versuchstieres zu fallen beginnt.

Versuch 18.

Gewicht des Versuchstieres 1000 g.
Temperatur vor dem Versuch zwischen 40 und 40,2 Grad.
1,00 Uhr 2 ccm Bazillenemulsion subkutan.
1,00 „ 0,5 g = 0,5 g pro kg per os. $1^{1}/_{2}$ Stunde nach der Fütterung Temperaturabfall um $1^{1}/_{2}$ Grad, im Laufe der nächsten $1^{1}/_{2}$ Stunden um weitere $^{3}/_{10}$ Grad, in den nächsten $1^{1}/_{2}$ Stunden

Anstieg zur Norm, im Laufe weiterer 1½ Stunden darüber hinaus.

6,00 Uhr schläfrig, hypnotisierbar, reagiert aber auf äußere Einflüsse.

Nach 3 Tagen Exitus.

(Siehe 3. Kurve der Abb. auf S. 32.)

Kontrolltier, zur gleichen Zeit mit 2 ccm Bazillenemulsion behandelt, zeigt in 2 Stunden einen Anstieg der Temperatur um 2 Grad.

Versuch 19.

Gewicht des Versuchstieres 1200 g.

Temperatur vor dem Versuch zwischen 39,4 und 39,9 Grad.

1,00 Uhr 1,2 g = 1 g pro kg per os.

2,30 „ 2 ccm Bazillenemulsion subkutan.

3,00 „ Temperatur um mehr als 2 Grad gefallen, kehrt im Laufe der nächsten 1½ Stunden zur Norm zurück.

Am nächsten Tage Exitus.

(Siehe 4. Kurve der Abb. auf S. 32.)

Kontrolltier zur gleichen Zeit mit 2 ccm Bazillenemulsion behandelt, zeigt leichten Anstieg der Temperatur um ½ Grad.

Versuch 20.

Gewicht des Versuchstieres 1100 g.

Temperatur vor dem Versuch zwischen 39 und 39,8 Grad.

1,00 Uhr 1,65 g = 1,5 g pro kg per os.

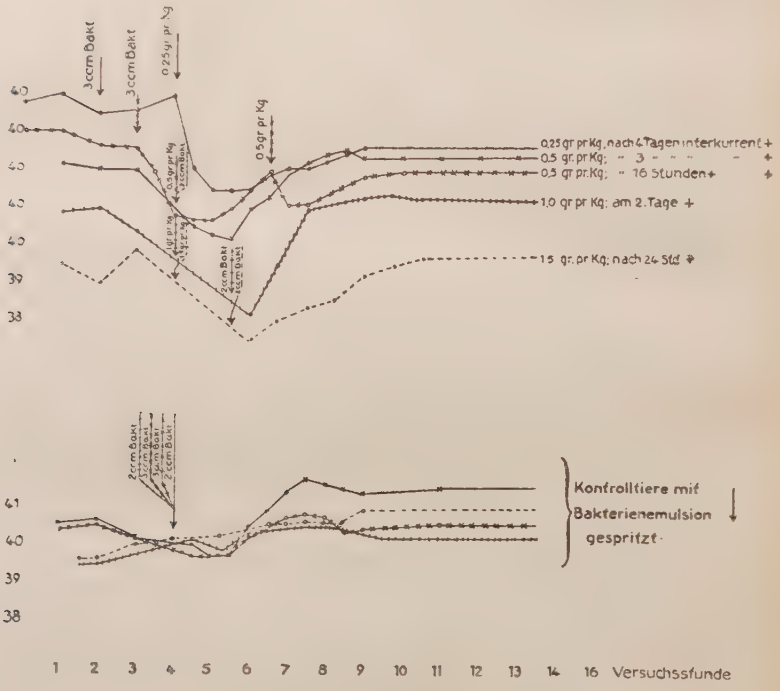
2,30 „ 2 ccm Bazillenemulsion subkutan.

3,00 „ Temperatur um 2,3 Grad gefallen, in den nächsten 4 Stunden langsamer Anstieg zur Norm; sitzt am nächsten Morgen ruhig da,

Atmung oberflächlich; mittags tot aufgefunden.

(Siehe 5. Kurve der Abb.)

Kontrolltier zur gleichen Zeit mit 2 ccm Typhusbazillen behandelt, zeigt einen Anstieg der Temperatur um mehr als 1 Grad.



Versuchsergebnisse.

Der Zweck der beiden ersten hier berichteten Versuchsreihen an Kaninchen und Katzen war, auf die etwaige Wirkung der aliphatisch-narkotischen bezw. Phenolkomponente unseres Mittels zu fahnden. Als Kennzeichen der Wirkung im Sinne seines aliphatischen

Anteils wäre vor allem zu verlangen, daß es die Abschnitte des Zentralnervensystems in bestimmter Weise und Reihenfolge lähmte. Zuerst wird das Großhirn von der Lähmung betroffen, in manchen Fällen nach einem vorhergehenden Aufregungsstadium; es tritt Benommenheit, Bewußtlosigkeit, Schlaf ein, die spontanen Bewegungen hören auf; die Schmerzempfindung bleibt erhalten, solange das Bewußtsein erhalten ist, dann erst entwickelt sich die Lähmung des Rückenmarks, dadurch charakterisiert, daß auch die Reflexbewegungen aufhören, und erst spät erstreckt sich die Wirkung auf das verlängerte Mark, das Vasomotoren- und Atemzentrum. Von diesem Schema können wohl kleinere Abweichungen vorkommen, indem diese Reihenfolge im einzelnen nicht ganz exakt eingehalten wird, sondern die Wirkung gleichzeitig mit der beginnenden Hirnnarkose sich bereits auch in anderen Gebieten des Zentralnervensystems zeigen kann. Die Kennzeichen für eine Beteiligung oder gar ein Überwiegen der aromatischen Komponente an der Wirkung sind nun von diesen Narkotikummerkmalen scharf geschieden: Die Wirkung der aromatischen Nervengifte auf das Zentralnervensystem wird durch Reizung von Gehirn und Rückenmark, erhöhte Reflextätigkeit, Tremor und Krämpfe eingeleitet, Lähmungssymptome entwickeln sich erst in einem späteren Stadium und vor allem in wesentlich abweichender Reihenfolge, wobei insbesondere das Auftreten schwerer motorischer Beeinträchtigung bei noch gut erhaltenem Bewußtsein und intakter Aufnahmefähigkeit für äußere Eindrücke bemerkenswert ist. Nur sehr große Dosen erzeugen ohne vorangegangene motorische Erregungserscheinungen augenblicklich Kollaps.

Wie verhält es sich nun unseren Versuchsprotokollen zufolge mit dem Wirkungsbild unseres phenolhaltigen Sulfonalabkömmlings?

Vom Kaninchen werden Dosen bis 0,3 g pro kg inkl. symptomlos vertragen; bei 0,4 g pro kg zeigt das Tier für kurze Zeit Krämpfe, aufgeregtes Umherlaufen. nach 10 Minuten aber wieder normales Verhalten und im Verlaufe der weiteren Beobachtung keine Besonderheiten. Nur in den nicht ganz eindeutig verwertbaren Versuchen, in denen gleichzeitig Bakterienaufschwemmung verabreicht war, finden sich einige schwach narkotische Züge. So zeigte ein mit 0,5 g pro kg behandeltes Tier, das gleichzeitig mit Bakterienaufschwemmung behandelt war, eine deutliche Hypnotisierbarkeit (s. Versuch 17). Ein zweites, ebenfalls mit 0,5 g pro kg behandeltes Tier, das auch Bakterienaufschwemmung bekommen hatte, zeigte ebenfalls Schläfrigkeit, war hypnotisierbar, reagierte dabei aber ebenfalls, wie das eben erwähnte Tier des Versuches 17 noch auf äußere Einflüsse (s. Versuch 18). Ausgeprägte Narkosesymptome fehlten auch bei den höchsten Gaben. Die Tiere waren zwar hypnotisierbar, auch zeigten sich bei höheren Gaben einzelne zentrale Lähmungserscheinungen, doch war das Bewußtsein auch bei denjenigen Vergiftungen, die mit dem Tode endeten, bis gegen das Ende hin niemals aufgehoben, die Tiere reagierten nicht nur auf stärkere Schmerz-, sondern auch auf leichte Berührungsreize sowie auf optische und akustische Reize meist prompt, ja sie zeigten auch in vorgeschrittenen Vergiftungsgraden gute Aufmerksamkeit auf die Vorgänge in ihrer Umgebung und Antriebe zu spontanen Bewegungen. Viel ausgeprägter als die kaum angedeuteten narkotischen Wirkungen

waren die Erregungswirkungen. Diese Wirkungen begannen bei den Kaninchen bereits vor Ablauf der ersten halben Stunde nach der Darreichung, doch machte sich eine ausgeprägte Wirkung bei großen Dosen nicht merklich schneller als bei den niedrigen Dosen bemerkbar.

Zuweilen schon nach 15 Minuten ließ sich ein gesteigerter Bewegungsdrang erkennen, dieser nahm zu, bis die etwa einsetzenden motorischen Lähmungserscheinungen seine Äußerungen unsicher machten, zu Taumeln führten und schließlich koordiniertes Umherlaufen verhinderten. Die Tiere verfielen dann in tonisch-klonische Krämpfe mit kleinschlägigen Zuckungen und Opisthotonus; in diesem Zustande verharrten sie bis zum Tode, der stets, auch bei den höchsten Gaben, sehr spät eintrat. Die tötliche Grenzdosis liegt bei 1 g pro kg; eines der drei damit behandelten Tiere überlebte, ein zweites starb nach über 12 Stunden, das dritte Tier, welches diese Dosis in 2 Portionen im Abstand von 3½ Stunden erhalten hatte, starb gleichfalls in der darauffolgenden Nacht. Auch bei Gaben von 1,5, 2,0 und 2,05 g pro kg zog sich der Exitus über 12 bezw. 24 bezw. mehr als 24 Stunden hin. Auch bei Katzen traten die ersten Erscheinungen innerhalb der ersten halben Stunde auf, bei den großen Dosen nicht schneller wie bei den kleinen. Bei dieser Tierart traten die narkotischen Wirkungen noch viel stärker in den Hintergrund, auch bei den kleinsten Gaben zeigten sich nur psychische und motorische Erregungserscheinungen. Die Katzen verfielen in eine halluzinatorische Unruhe, die am besten vielleicht mit der Morphinwirkung auf diese Tierart verglichen werden kann und aus der sie

schließlich über ein Stadium des Taumelns bei fortbestehender Erregung in ein Krampfstadium übergingen; in ihm boten sie ähnliche Erscheinungen wie die Kaninchen dar, nur überwogen die tonischen Zustände etwas mehr. Auch bei den Katzen war neben frühzeitigem Auftreten die lange Dauer der Wirkung auffällig; auch die niedrigsten, noch nicht tötlichen Dosen führten zu einem 10 bis 36 stündigen Vergiftungsstadium. Die halluzinatorische Unruhe setzte oft schon vor Ablauf der ersten Viertelstunde ein.

Katzen erwiesen sich als wesentlich empfindlicher als die Kaninchen. Bereits 0,1 g pro kg führte zu schweren, 36 Stunden nachweisbaren Erregungs- und Krampferscheinungen. Die tötliche Grenzdosis beträgt bei ihnen 0,25 g pro kg, hiernach tritt der Tod nach mehr als 2 Tagen ein, aber auch nach der vierfachen, ja achtfachen tötlichen Grenzdosis starben die Tiere erst nach mehr als 24 Stunden. Am deutlichsten geht die hohe Empfindlichkeit der Katzen daraus hervor, daß eine derselben, welche vom Fleisch eines mit 1 g pro kg tötlich vergifteten Kaninchens gefressen hatte, bis zum 3. Tage in schweren Krämpfen lag und im Verlaufe desselben einging.

Alle Einzelheiten zur Frage der antipyretischen Wirksamkeit ergeben sich zusammengefaßt aus der Übersichtskurve auf S. 32. Sie zeigt, ebenso wie die Versuchsprotokolle Nr. 16 bis 20, daß die Substanz auch in niedrigen Dosen schwere 2 bis 3 Grad betragende Temperatursenkungen bewirkt und während 4 bis 6 Stunden die durch die Bakterienemulsion bewirkte Temperatursteigerung prompt zu bekämpfen vermag. Die antipyretische Wirkung ist auch bei den kleinsten bisher

geprüften Gaben von 0,25 g pro kg, also einer weit untertötlichen Gabe, welche im übrigen keinerlei Symptome erzeugte, sehr ausgeprägt; sie läßt erst nach 6 bis 7 Stunden die Temperaturkurve wieder zur Norm zurückkehren, nachdem vorher eine Temperatursenkung bis 1½ Grad unter die normale Körpertemperatur aufgetreten war. Besonders deutlich wird an der Temperaturkurve die schnelle Resorbierbarkeit dieser unlöslichen Substanz: starke Temperatursenkungen sind schon eine halbe Stunde nach der Darreichung zu verzeichnen.

Herrn Professor Dr. Loewe spreche ich für die vielfachen Anregungen zu meiner Arbeit meinen verbindlichsten Dank aus.

Literaturverzeichnis.

1) Bardet, zit. nach Ther. Mh. 1890, S. 243.
2) Bergell, M. Kl. 1914, S. 147.
3) Bleinville zit. nach Ther. Mh. 1889, S. 584.
4) Choay u. Béhel, zit. nach Ther. Mh. 1890, S. 296.
5) Diehl, Inaug.-Diss., Marburg 1894.
6) Falk, B. kl. W. 1914, S. 934.
7) Filehne, ebenda 1893, S. 104.
8) Fraenkel, Arzneimittelsynthese, Berlin 1919, S. 452 ff.
9) Derselbe, Arch. exp. Path. u. Pharm. 1908, Schm.-Festschr. S. 181.
10) Fromm, Ber. D. Chem. Ges. **18**, S. 888.
11) Geyer, Ther. Mh., 1915, S. 255.
12) Herz, Inaug.-Diss., Berlin 1893.
13) Hindelang, M. Kl. 1914, S. 200.
14) Impens, D. m. W. 1912, Nr. 20.
15) Lissau, Ther. d. Gegenw. 1917, S. 349.
16) Meyer, H. H., Arch. exp. Path. u. Pharm. **42**, 1899, S. 109.
17) Derselbe, ebenda **46**, 1901, S. 338.
18) Derselbe, ebenda **47**, 1902, S. 431.
19) Nebelthau, ebenda **36**, 1895, S. 451.
20) v. Noorden, Ther. Mh. 1919, S. 413.
21) Posener, Ber. D. Chem. Ges. **33**, 1900, S. 3168.
22) Salomen, B. kl. W. 1914, S. 935.
23) Tappeiner, Arch. exp. Path. u. Pharm. **33**, 1894, S. 364.

Lebenslauf.

Ich wurde am 16. I. 91 zu Essen geboren, besuchte dort die Volksschule und das Gymnasium zu Essen-Borbeck, wo ich Ostern 1911 das Abiturientenexamen bestand. Ich studierte zunächst in Innsbruck und Berlin 3 Semester Philosophie, dann in Berlin, Innsbruck und Münster 4 Semester Medizin. Am 28. X. 14 trat ich in den Heeresdienst und kam im Januar 1915 ins Feld. Im November 1915 wurde ich zum Ers.-Btl. nach Königsberg versetzt, dort machte ich im Februar 1916 das Physikum. Oktober 1917 kam ich wieder ins Feld; am 1. XI. 18 wurde ich zum Studium beurlaubt und bestand am 18. VI. 19 in Göttingen das Staatsexamen.

W. Siepmann.